

Q3C(R6) Maintenance:

医薬品の残留溶媒ガイドライン

ICH Q3C(R6) トピックリーダー
国立医薬品食品衛生研究所
広瀬明彦

本日の内容

1. Q3C(R6)ガイドラインの背景
2. コンセプトペーパー(CP)作成までの経緯
3. Step 2 の概要
4. 今後の予定

Q3C(R6)ガイドラインの背景

〔Q3C(R6)が開始された背景〕

2013年6月のブリュッセル会議に韓国のDRAがホルムアルデヒドとトリエチルアミンのQ3Cガイドラインへの収載をSCに提案し、11月の大阪会議においてQ3C EWGで取りあげることを承認。

Q3CMaintenanceは2年ごとに三極でラポーターを持ち回りにしているが、2013-2014は日本が担当となっているため2014年5月より活動開始。

〔日本側メンバー〕

MHLW

NIHS 広瀬明彦(TL)

PMDA 高松紗絵子(DTL)

星野裕紀子、藤田 清仁(Expert)

JP

NIHS 香取典子

JPMA(日本製薬工業協会)

中外製薬(株) 三島雅之(TL)

シオノギ製薬(株) 和田雅昭(DTL)

CP作成までの背景(1)

コンセプトペーパーを作成する前に、ホルムアルデヒドとトリエチルアミンをQ3Cのリストに載せるべきかどうかを議論する必要があった。

ホルムアルデヒド(新規): IARCグループ1、各極で統一した規準が必要
ホルムアルデヒドは、溶媒としては使用されていない。

→ Q3Cのスコップを変更する議論に発展する可能性有り。

M7の遺伝毒性不純物としての対象物質になっている。

トリエチルアミン(新規): EDQMやWHOの医薬品残留溶媒規準にPDE値
(3.2 mg/day)が推奨されている。

溶媒としての使用より合成反応の塩基(試薬)としての使用が主
小数例ではあるが、溶媒として使用している例がある。

→ Q3Cの現状のスコップで読み込めるかどうか

経口投与で信頼性のある実験データがない。

亜慢性(28週間)の吸入試験データのみ

CP作成までの背景(2)

従来のPDE値を大きく変えるようなデータが利用可能になった場合に議論の対象とする。(前回のクメンの場合は、新たに発がん性データが公表されたので、改訂作業に取りかかった。)

メチルイソブチルケトン(改訂): NTPの発がん性試験を基にIARCがグループ2Bに分類。(上記2物質の議論を行っている途中でEU側からPDE改訂の提案有り)

Q3Cの最初の評価では、亜急性試験で α 2uグロブリン腎症がもっとも感受性の高い指標であったが、ヒトへの外挿性のないラット雄に特有の所見のため、これ以外の一般毒性の指標を基にPDE値を設定していた。

NTPのラットの発がん性試験では、 α 2uグロブリン蓄積に基づくと腎臓がんが低用量から発症。→ ヒトへの外挿性はない。
しかし、ラット雌にも低用量から慢性腎症が発現→PDEの根拠となる可能性有

NTPのマウスの発がん性試験では、用量依存的な肝細胞がんの誘発率の増加が認められた。しかし、自然発症の率も高い所見。FDAでは有意な変化と判断していない。

CPの概要 & Step 2までの経緯

2014年6月～10月まで、3化合物の取り扱いをメール会議で検討

〔CPの概要〕

- ホルムアルデヒド: 明らかに溶媒として使用されていないので適用外
- トリエチルアミン: 溶媒としての使用実績もあるので新規として検討する
- メチルイソブチルケトン: 発がん性の評価とは別に、少なくとも雌ラットの慢性影響データによりClass3から変わる可能性があるので検討対象とする

〔Step 2 までのスケジュール〕

2014年11月 CP作成

2014年12月～2016年1月 First Draft (Step1) 作成、EWG内回覧へ

2015年2月 コメント対応、ラポーターの変更 (MHLW→EMA)

2015年4月 PDEの設定方針についての電話会議→ Step2 draft作成

2015年5月 Step 2 draftの合意 (Step 1 Expert サインオフ)

Step 2の概要(トリエチルアミン)

- 一般毒性: 強いアンモニア臭、肺と鼻腔を刺激
- 遺伝毒性: 陰性
- がん原性: 報告無し
- 生殖発生毒性: 3世代飲水投与試験はデータに不備
- 反復投与試験: 28週間全身吸入曝露(0, 25 及び247 ppm)
NOAEL = 247 ppm (1.022 mg/L)
1日6時間、週5日換算 & 経口曝露換算 → 124.9 mg/kg/day)

$$PDE = \frac{124.9 \times 50}{5 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1} = 62.5 \text{ mg/day} \quad \text{Class 3に分類}$$

- F1 = ラットからヒトへの外挿係数5
- F2 = 個人間のばらつきを考慮した係数10
- F3 = 投与期間(28週間)の補正係数2
- F4 = 重篤な影響が認められていないための係数1
- F5 = NOELが設定されている場合の係数1

Step 2の概要(メチルイソブチルケトン)-1

- 1997年にクラス3に分類(PDE=100 mg/day)
- 遺伝毒性: 陰性(新規データ無し)
- 生殖発生毒性: NOAEL=1000 ppm
- がん原性:(NTPラット発がん性試験から2つのシナリオでPDEを計算)
 - ①雄雌ラットの腫瘍は、ヒトに関連しない。雌ラットのLOAELを使用。
LOAEL:450ppm → 225 mg/kg/day

$$PDE = \frac{225 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 2 \times 5} = 22.5 \text{ mg/day}$$

- ②雄and/or雌の腫瘍はヒトへの関連性を排除できない。
発がん性のNOAEL:900 ppm → 449 mg/kg/day

$$PDE = \frac{449 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 10 \times 1} = 44.9 \text{ mg/day}$$

Step 2の概要(メチルイソブチルケトン)-2

- がん原性:(NTPマウス発がん性試験からPDEを計算)
雄雌群で肝細胞腺腫、線種または肝がん(合算)の発症率の増加は
ヒトへの関連性を排除できない。
発がん性のNOAEL:900 ppm → 1011 mg/kg/day

$$PDE = \frac{1011 \times 50}{12 \times 10 \times 1 \times 10 \times 1} = 42.1 \text{ mg/day}$$

結論

もっとも低いPDE値が算出された雌ラットに認められた慢性進行性腎症のLOAELに基づいてPDE値は22.6 mg/dayとなる。 Class 2に分類

今後の予定

- 2015年7月
Step 2 の翻訳(ほぼ完成)
- 2015年 第3～4 四半期
Step 2のパブリックコメント
- 2016年 第1 四半期 ～ 2016年 第2 四半期
Step 4に向けたパブコメ対応&最終化
- 2016年 5-6月頃
Step 4サインオフ目標